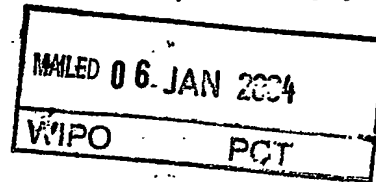




PCT/FR 03 / 03 124



# BREVET D'INVENTION

**CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION**

## COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 22 OCT. 2003

Pour le Directeur général de l'Institut  
national de la propriété industrielle  
Le Chef du Département des brevets

Martine PLANCHE

**DOCUMENT DE PRIORITÉ**

PRÉSENTÉ OU TRANSMIS  
CONFORMÉMENT À LA  
RÈGLE 17.1.a) OU b)

INSTITUT  
NATIONAL DE  
LA PROPRIÉTÉ  
INDUSTRIELLE

SIEGE  
26 bis, rue de Saint Petersbourg  
75800 PARIS cedex 08  
Téléphone : 33 (0)1 53 04 53 04  
Télécopie : 33 (0)1 53 04 45 23  
[www.inpi.fr](http://www.inpi.fr)



26 bis, rue de Saint Pétersbourg  
75800 Paris Cedex 08  
Téléphone : 33 (1) 53 04 53 04 Télécopie : 33 (1) 42 94 86 54

# BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



N° 11354°03

## REQUÊTE EN DÉLIVRANCE

page 1/2



Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DD 540 • V / 210502

<b>REMISE DES PIÈCES</b> DATE <b>21 OCT. 2002</b> LIEU <b>75 INPI PARIS B</b> N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE PAR L'INPI <b>21 OCT. 2002</b>		<b>1 NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE</b> À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE  Cabinet SUEUR & L'HELGOUALCH 109, boulevard Haussmann 75008 PARIS	
<b>Vos références pour ce dossier</b> (facultatif) B1364FR			
<b>Confirmation d'un dépôt par télécopie</b>		<input type="checkbox"/> N° attribué par l'INPI à la télécopie	
<b>2 NATURE DE LA DEMANDE</b>		<b>Cochez l'une des 4 cases suivantes</b>	
Demande de brevet		<input checked="" type="checkbox"/>	
Demande de certificat d'utilité		<input type="checkbox"/>	
Demande divisionnaire		<input type="checkbox"/>	
Demande de brevet initiale		N° _____ Date _____	
ou demande de certificat d'utilité initiale		N° _____ Date _____	
Transformation d'une demande de brevet européen		<input type="checkbox"/>	
Demande de brevet initiale		N° _____ Date _____	
<b>3 TITRE DE L'INVENTION</b> (200 caractères ou espaces maximum) Composition pharmaceutique associant le ténatoprazole et un antagoniste des récepteurs H2 à l'histamine.			
<b>4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ</b> <b>OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE</b> <b>LA DATE DE DÉPÔT D'UNE</b> <b>DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE</b>		Pays ou organisation _____ N° _____ Date _____ Pays ou organisation _____ N° _____ Date _____ Pays ou organisation _____ N° _____ <input type="checkbox"/> S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé « Suite »	
<b>5 DEMANDEUR</b> (Cochez l'une des 2 cases)		<input checked="" type="checkbox"/> <b>Personne morale</b> <input type="checkbox"/> <b>Personne physique</b>	
Nom ou dénomination sociale Prénoms Forme juridique N° SIREN Code APE-NAF Domicile ou siège Rue Code postal et ville Pays Nationalité N° de téléphone (facultatif) Adresse électronique (facultatif)		NEGMA GILD société en commandite simple [4 4 3 2 6 8 2 4 8] [2 4 4 1 C] Avenue de l'Europe - Immeuble Strasbourg [7 8 1 1 7] TOUSSUS LE NOBLE FR FR N° de télécopie (facultatif) _____	
<input checked="" type="checkbox"/> S'il y a plus d'un demandeur, cochez la case et utilisez l'imprimé « Suite »			

Remplir impérativement la 2<sup>ème</sup> page

**BREVET D'INVENTION  
CERTIFICAT D'UTILITÉ**

**REQUÊTE EN DÉLIVRANCE**  
page 2/2

**BR2**

REMISE DES PIÈCES **21 OCT 2002** Révisé à l'INPI  
DATE **75 INPI PARIS B**  
LIEU **0213114**  
N° D'ENREGISTREMENT  
NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI

DB 540 W / 210502

<b>6 MANDATAIRE (s'il y a lieu)</b>		
Nom		
Prénom		
Cabinet ou Société		Cabinet SUEUR & L'HELGOUALCH
N° de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel		
Adresse	Rue	109, boulevard Haussmann
	Code postal et ville	75 010 PARIS
	Pays	FR
N° de téléphone (facultatif)		01 53 30 26 30
N° de télécopie (facultatif)		01 53 30 26 39
Adresse électronique (facultatif)		sueur@cabinet-sueur.fr
<b>7 INVENTEUR (S)</b>		Les inventeurs sont nécessairement des personnes physiques
Les demandeurs et les inventeurs sont les mêmes personnes		<input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non : Dans ce cas remplir le formulaire de Désignation d'inventeur(s)
<b>8 RAPPORT DE RECHERCHE</b>		Uniquement pour une demande de brevet (y compris division et transformation)
Établissement immédiat ou établissement différé		<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Paiement échelonné de la redevance (en deux versements)		Uniquement pour les personnes physiques effectuant elles-mêmes leur propre dépôt <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
<b>9 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES</b>		Uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Requête pour la première fois pour cette invention (joindre un avis de non-imposition) <input type="checkbox"/> Obtenue antérieurement à ce dépôt pour cette invention (joindre une copie de la décision d'admission à l'assistance gratuite ou indiquer sa référence) : AG
<b>10 SÉQUENCES DE NUCLEOTIDES ET/OU D'ACIDES AMINÉS</b>		<input type="checkbox"/> Cochez la case si la description contient une liste de séquences
Le support électronique de données est joint		<input type="checkbox"/>
La déclaration de conformité de la liste de séquences sur support papier avec le support électronique de données est jointe		<input type="checkbox"/>
Si vous avez utilisé l'imprimé « Suite », indiquez le nombre de pages jointes		1
<b>11 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE</b> (Nom et qualité du signataire) Jean L'HELGOUALCH CPI 92-1163		<b>VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI</b>



26 bis, rue de Saint Pétersbourg  
75800 Paris Cedex 08  
Téléphone : 33 (1) 53 04 53 04 Télécopie : 33 (1) 42 94 86 54

**BREVET D'INVENTION**  
**CERTIFICAT D'UTILITÉ**  
Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



**REQUÊTE EN DÉLIVRANCE**

Page suite N° 1.../1...



REMISE **INPI** **2002**  
DATE **INPI-PARIS B**  
LIEU **0213114**  
N° D'ENREGISTREMENT  
NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 829 @ VI / 010702

Vos références pour ce dossier (facultatif)		B1364FR
<input checked="" type="checkbox"/> <b>DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE</b>		Pays ou organisation _____ N° _____ Date _____ Pays ou organisation _____ N° _____ Date _____ Pays ou organisation _____ N° _____ Date _____
<input checked="" type="checkbox"/> <b>DEMANDEUR (Cochez l'une des 2 cases)</b>		<input checked="" type="checkbox"/> <b>Personne morale</b> <input type="checkbox"/> <b>Personne physique</b>
Nom ou dénomination sociale		MITSUBISHI PHARMA CORPORATION
Prénoms		
Forme juridique		
N° SIREN		_____
Code APE-NAF		_____
Domicile ou siège	Rue	2-2-6 Nihonbashi-Honcho, Chuo-Ku
	Code postal et ville	_____ 103-8405 TOKYO
	Pays	JP
Nationalité		JP
N° de téléphone (facultatif)		
N° de télécopie (facultatif)		
Adresse électronique (facultatif)		
<input checked="" type="checkbox"/> <b>DEMANDEUR (Cochez l'une des 2 cases)</b>		<input type="checkbox"/> <b>Personne morale</b> <input type="checkbox"/> <b>Personne physique</b>
Nom ou dénomination sociale		
Prénoms		
Forme juridique		
N° SIREN		_____
Code APE-NAF		_____
Domicile ou siège	Rue	
	Code postal et ville	_____
	Pays	
Nationalité		
N° de téléphone (facultatif)		
N° de télécopie (facultatif)		
Adresse électronique (facultatif)		
<input checked="" type="checkbox"/> <b>SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)</b>		Jean L'HELGOUALCH CPI 92-1163 
		<b>VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI</b> 

La loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'Informatique, aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites à ce formulaire.  
Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant auprès de l'INPI

La présente invention concerne une nouvelle association  
médicamenteuse, et plus particulièrement une nouvelle compo-  
sition pharmaceutique combinant un antagoniste des récepteurs  
H2 à l'histamine et le ténatoprazole, pour le traitement des  
5 pathologies liées à l'hyperacidité gastrique, et plus parti-  
~~culièrement des ulcères gastriques et duodénaux~~, et des  
symptômes et lésions liés au reflux gastro-oesophagien.

Dans les traitements des troubles digestifs tels que la  
dyspepsie, l'hyperacidité gastrique, la gastrite, etc, on  
10 cherche généralement à éliminer l'acide gastrique qui est  
responsable de la dégradation de la muqueuse gastrique. Divers  
médicaments tels que des antiacides, des antagonistes des  
récepteurs H2 à l'histamine, et des inhibiteurs de la pompe à  
protons, ont été utilisés dans ces traitements.

15 Ainsi, les antagonistes des récepteurs H2 à l'histamine  
sont couramment utilisés pour le traitement des affections  
liées à une hypersécrétion d'acide gastrique, par exemple pour  
le traitement des ulcères gastriques car ils inhibent la  
sécrétion d'acide gastrique. L'antagoniste des récepteurs H2 à  
20 l'histamine peut être choisi parmi les produits bien connus  
comme la cimétidine, la ranitidine, la famotidine, etc.

Les inhibiteurs de la pompe à protons se sont aussi  
révéls utiles pour le traitement des ulcères gastriques. Le  
premier dérivé connu de cette série est l'oméprazole, décrit  
25 ~~dans le~~ brevet EP 001.529, qui ~~possède des~~ propriétés  
inhibitrices de la sécrétion acide gastrique, et est largement  
utilisé comme anti-ulcéreux en thérapeutique humaine. Parmi  
les autres inhibiteurs de la pompe à protons, on peut citer le  
rabéprazole, le pantoprazole, ainsi que le lansoprazole, qui  
30 présentent tous une analogie structurelle, et se rattachent au  
groupe des pyridinyl-méthyl-sulfinyl-benzimidazoles. Le téna-  
toprazole présente une structure analogue, mais du type  
imidazo-pyridine. Ces composés sont des sulfoxydes présentant  
une asymétrie au niveau de l'atome de soufre et sont donc

généralement sous forme de mélange racémique de deux énantiomères.

L'oméprazole a aussi été envisagé dans le traitement des troubles du reflux gastro-oesophagien, mais son action dans une telle indication n'est pas totalement satisfaisante. Ainsi, des études ont montré que sa durée d'action, comme dans le cas des autres inhibiteurs de la pompe à protons, est insuffisante pour traiter efficacement le reflux nocturne.

Le ténatoprazole, c'est-à-dire la 5-méthoxy-2-[[[4-méthoxy-3,5-diméthyl-2-pyridyl)méthyl]sulfinyl]imidazo[4,5-b]pyridine, est décrit dans le brevet EP 254.588, ainsi que ses propriétés inhibitrices de l'ATPase ( $H^+ + K^+$ ) et de la sécrétion d'acide gastrique.

Diverses associations de principes actifs appartenant à ces catégories ont aussi été envisagées pour tenter d'améliorer les effets pharmacologiques ou pour atténuer des effets secondaires connus. Par exemple, le brevet US 6.090.412 décrit une composition pharmaceutique pour administration orale associant un antagoniste des récepteurs  $H_2$  à l'histamine tel que la famotidine, avec au moins deux antiacides usuels tels que l'hydrogénocarbonate de sodium et l'hydroxyde de magnésium, qui ont un fort pouvoir de neutralisation, et un gel d'hydroxyde d'aluminium qui a un faible pouvoir de neutralisation. Le brevet FR 2.656.528 décrit l'association de la cimétidine et d'un agent antimuscarinique, la ~~pirenzépine~~, qui est présentée comme diminuant les effets secondaires de la cimétidine.

Une étude a montré qu'il pourrait être utile d'administrer de l'oméprazole deux fois par jour et de la ranitidine le soir à des patients souffrant de reflux gastro-oesophagien (Peghini FL, Katz PO, Castell DO, "Ranitidine controls nocturnal gastric acid breakthrough on omeprazole: a control study in normal subjects" Gastroenterology (1998) 115(6):1335-9) mais d'autres études indiquent qu'un traitement comprenant l'administration d'oméprazole matin et soir était supérieur

un traitement complétant l'administration d'oméprazole par celle de ranitidine (Cross LB, Justice LN, "Combination of drug therapy for gastroesophageal reflux disease", Ann. Pharmacother. (May 2002) 36(5):912-6). Compte tenu de ces  
5 résultats, on peut donc penser que l'association d'un antagoniste des récepteurs H2 à l'histamine et d'un inhibiteur de la pompe à protons ne présente pas d'avantage particulier, sans doute en partie en raison de la faible demi-vie d'élimination de ces derniers.

10 Au contraire, les études réalisées par la demanderesse ont montré que l'association d'un inhibiteur spécifique de la pompe à protons, le ténatoprazole, et d'un antagoniste des récepteurs H2 à l'histamine procure des effets inattendus par rapport aux autres inhibiteurs de la pompe à protons et aux  
15 antagonistes des récepteurs H2 à l'histamine, utilisés isolément ou en association. Plus particulièrement, il a été montré que l'association du ténatoprazole et d'un ou plusieurs antagonistes des récepteurs H2 à l'histamine procure un contrôle de l'acidité gastrique bien supérieur à celui de  
20 chacun des composants utilisés isolément, et permet notamment de traiter efficacement des patients souffrant de symptômes de reflux gastro-oesophagien et réfractaires au traitement classique par un inhibiteur de la pompe à protons.

La présente invention a donc pour objet une composition  
25 pharmaceutique associant un inhibiteur de la pompe à protons spécifique, le ténatoprazole, et un ou plusieurs antagonistes des récepteurs H2 à l'histamine.

La présente invention a aussi pour objet une composition pharmaceutique pour administration par voie orale, comprenant  
30 du ténatoprazole et un ou plusieurs antagonistes des récepteurs H2 à l'histamine, sous une forme adaptée au traitement des pathologies liées à l'hyperacidité gastrique, notamment des ulcères gastriques et duodénaux, et des symptômes et lésions du reflux gastro-oesophagien.

L'invention a encore pour objet l'utilisation combinée du ténatoprazole et d'au moins un antagoniste des récepteurs H2 à l'histamine pour le traitement des pathologies liées à l'hyperacidité gastrique, notamment des ulcères gastriques et duodénaux, et des symptômes du reflux gastro-oesophagien, ainsi que l'utilisation combinée du ténatoprazole et d'au moins un antagoniste des récepteurs H2 à l'histamine pour la fabrication d'un médicament destiné au traitement des pathologies liées à l'hyperacidité gastrique, notamment des ulcères gastriques et duodénaux, et des symptômes et lésions du reflux gastro-oesophagien.

Suivant l'invention, le ténatoprazole peut être utilisé sous forme libre ou sous forme de sel, et par exemple de sel de potassium, de magnésium, de sodium ou de calcium.

L'antagoniste des récepteurs H2 à l'histamine utilisé dans la composition de l'invention peut être choisi parmi la cimétidine, la ranitidine, la famotidine ou la nizatidine.

Le rapport en poids du ténatoprazole à l'antagoniste des récepteurs H2 à l'histamine peut être compris entre 1:30 et 1:2, et de préférence entre 1:20 et 1:5, ce rapport pouvant varier suivant l'antagoniste des récepteurs H2 à l'histamine choisi.

Des études antérieures ont montré que, à la fois chez des patients souffrant de symptômes de reflux gastro-oesophagien et chez des volontaires sains, environ 70% d'entre eux avaient un pic nocturne d'acidité, c'est-à-dire un pH inférieur à 4 pendant une durée d'au moins une heure au cours de la période nocturne entre 22 h et 6 h. On sait aussi que la gravité des lésions de la muqueuse de l'œsophage est liée à la durée de l'exposition au pH gastrique inférieur à 4.

Les nouvelles études effectuées ont montré que ces symptômes peuvent être traités efficacement avec une composition conforme à la présente invention, associant le ténatoprazole et un antagoniste des récepteurs H2 à l'histamine, et que cet avantage résulte d'une forme d'activité spécifique du



ténatoprazole complétant celle de l'antagoniste des récepteurs H<sub>2</sub> à l'histamine.

En effet, le ténaprazole se distingue des autres inhibiteurs de la pompe à protons par une demi-vie d'élimination étonnamment plus longue, et aussi par une ~~exposition tissulaire importante, comme l'ont démontré les~~ expérimentations effectuées par la demanderesse.

Ainsi, l'étude de phase I chez des individus de type caucasien (n=8 par groupe) a permis de montrer l'influence de différentes doses de ténaprazole sur les paramètres pharmacocinétiques, dans le cas d'une administration par voie orale en une dose unique, et pendant une période de 7 jours.

Les doses testées sont de 10, 20, 40 et 80 mg de ténaprazole.

Les résultats obtenus sont regroupés au Tableau 1 ci-après.

Tableau 1

	Dose unique				Dose répétée (7 jours)			
	10 mg	20 mg	40 mg	80 mg	10 mg	20 mg	40 mg	80 mg
C <sub>max</sub> (µg/ml)	0,9	2,4	5,3	8,3	1,6	3	5,5	11,8
T <sub>max</sub> (h)	4	4	3	3	3	2	3	2
T <sub>1/2</sub> (h)	5	6	6	7	5	8	9	9,2
AUC 0-t	8	24	43	97	13	36	75	218

Dans ce tableau, les abréviations utilisées ont les significations suivantes :

C<sub>max</sub> concentration maximale  
 T<sub>max</sub> temps pour obtenir la concentration maximale  
 T<sub>1/2</sub> temps de demi-vie d'élimination  
 AUC<sub>0-t</sub> aire sous la courbe, entre le temps 0 et la dernière concentration mesurable.

Les résultats exposés au Tableau 1 ci-dessus montrent que les moyennes de temps de demi-vie d'élimination sont comprises entre 5 et 6 heures après administration d'une dose unique, et entre 5 et 9,2 heures après 7 jours d'administration, selon la

dose. Le ténatoprazole présente aussi de fortes valeurs d'AUC (aire sous la courbe) mettant en évidence un faible taux de métabolisme et/ou une forte biodisponibilité par voie orale. De plus, quelles que soient les conditions d'administration, 5 unique ou répétée, les valeurs de  $C_{max}$ ,  $AUC_{0-t}$  et  $AUC_{0-inf}$  augmentent de manière linéaire. La valeur de  $AUC_{0-inf}$  est calculée par extrapolation.

Une comparaison des valeurs d'AUC entre deux inhibiteurs de la pompe à protons, le lansoprazole et l'oméprazole, a déjà 10 été faite par Tolman et al. (J. Clin. Gastroenterol., 24(2), 65-70, 1997) mais elle ne permet pas de juger de la supériorité d'un produit par rapport à un autre. En effet, différents critères entrent en jeu, à savoir le temps de régénération de la pompe, et le temps passé au-dessus de la 15 concentration minimale nécessaire pour inhiber les pompes à protons. En ce qui concerne le temps de régénération des pompes, on observe que les pompes ont généralement une durée de demi-vie de l'ordre de 30 à 48 heures, et elles sont donc renouvelées totalement toutes les 72 à 96 heures.

20 L'étude pharmacocinétique réalisée par la demanderesse a montré que, grâce aux propriétés pharmacocinétiques inattendues exposées ci-dessus, le ténatoprazole permet de s'opposer au phénomène de régénération des pompes à protons en maintenant une concentration inhibitrice sur une période de temps 25 suffisamment longue pour répondre aux deux critères précités.

Ainsi, l'exposition prolongée liée à la longue demi-vie du ténatoprazole, mise en évidence par la valeur d'AUC, lui confère une plus longue présence au niveau des sites d'action et procure donc un effet pharmacodynamique prolongé dans le 30 temps. Les expérimentations montrent ainsi que le ténatoprazole possède un rapport demi-vie plasmatique / temps de régénération des pompes notablement plus élevé que celui des autres inhibiteurs de la pompe à protons, ce qui permet de l'utiliser dans des pathologies où les médicaments actuels 35 sont peu efficaces, en particulier dans le traitement des

symptômes nocturnes du reflux gastro-oesophagien, ainsi que des ulcères gastriques et duodénaux.

Aussi, lorsqu'il est associé à un antagoniste des récepteurs H2 à l'histamine, tel que la cimétidine et la 5 ranitidine, de préférence par administration le soir au coucher, ~~le ténatoprazole, par comparaison avec les autres~~ inhibiteurs de la pompe à protons, procure un avantage significatif en ce qui concerne la suppression de l'acidité gastrique, et par conséquent permet une action efficace sur le 10 pic nocturne d'acidité gastrique ainsi que sur les symptômes nocturnes chez les patients souffrant de reflux gastro-oesophagien, auquel il procure un soulagement important, même chez les patients réfractaires aux traitements classiques par des inhibiteurs de la pompe à protons usuels tels que 15 l'oméprazole.

La composition de l'invention procure aussi un avantage sensible dans le traitement à la demande des symptômes du reflux gastro-oesophagien, indication où le volume de la prise de médicaments usuels doit être relativement important pour 20 parvenir à une durée d'effet thérapeutique acceptable, contrairement à la présente invention.

La composition de la présente invention peut être administrée sous les formes usuelles adaptées au mode d'administration choisi, par exemple par voie orale ou 25 parentérale, de préférence par ~~voie orale ou intraveineuse~~. On peut utiliser par exemple des formulations de comprimés ou de gélules contenant le ténatoprazole et l'antagoniste des récepteurs H2 à l'histamine comme principes actifs, ou encore des émulsions ou solutions pour administration parentérale 30 contenant un sel de ténatoprazole associé à un ou plusieurs antagonistes des récepteurs H2 à l'histamine, avec un support pharmaceutiquement acceptable usuel.

Les doses unitaires peuvent contenir entre 10 et 60 mg de ténatoprazole et entre 40 et 400 mg d'antagoniste des récep-

teurs H2 à l'histamine, en particulier la ranitidine ou la cimétidine.

A titre d'exemple, une formulation appropriée de gélule est indiquée ci-dessous :

5	Ténatoprazole	20 mg
	Ranitidine	200 mg
	excipients	q.s.p. 300 mg

La posologie est déterminée par le praticien en fonction de l'état du patient et de la gravité de l'affection. Elle est  
10 généralement comprise entre 10 et 120 mg, de préférence entre 20 et 40 mg, de ténatoprazole par jour, pour 200 à 400 mg de ranitidine.

Par exemple, un traitement des symptômes nocturnes du reflux gastro-oesophagien peut consister en l'administration  
15 de 1 à 2 comprimés contenant chacun 20 mg de ténatoprazole et 300 mg de ranitidine, chaque soir pendant une période de temps qui peut être comprise entre 4 et 10 semaines, dans le cas d'un traitement d'attaque ou d'entretien.

Dans le cas d'affections sévères, il peut être efficace  
20 d'administrer le médicament dans un premier temps par voie intraveineuse, puis par voie orale. L'invention présente en outre l'avantage de permettre un traitement séquentiel efficace par simple administration, par semaine, d'un seul comprimé dosé à 20 ou 40 mg de ténatoprazole associé à 20 à  
25 300 mg d'antagoniste des récepteurs H2 à l'histamine par exemple la ranitidine ou la cimétidine.

L'étude de cas cliniques décrite ci-après a mis en évidence l'efficacité de la composition de l'invention.

Tableau 2

30 Traitement de patients avec symptômes de reflux gastro-oesophagien

Age/Sexe	Symptôme prédominant	Durée de traitement	Evolution du symptôme	Tolérance
47/M	b.n.	8 semaines	++	+++
47/F	b.n.	8 semaines	+++	+++

39/F	b.n.	4 semaines	++	+++
32/F	b.n.	8 semaines	+++	++
45/M	b.n.	8 semaines	+++	+++
50/F	b.n.	8 semaines	+++	++
34/M	b.n.	4 semaines	+++	+++
38/F	b.n.	8 semaines	++	+++
46/M	b.n.	8 semaines	+++	+++

b.n.: brûlures nocturnes

Les symboles +, ++ et +++ identifient une évolution du symptôme et une tolérance de valeur moyenne, favorable, et  
5 très favorable, respectivement.

Le traitement consiste en une administration quotidienne, au coucher, d'un comprimé dosé à 20 mg de ténatoprazole et 300 mg de ranitidine. Le tableau 2 ci-dessus montre que le  
10 traitement est parfaitement toléré dans 7 cas sur 9 et bien toléré dans les deux autres, et que l'évolution constatée des symptômes a été généralement très favorable.

## REVENDICATIONS

1. Composition pharmaceutique pour le traitement des pathologies liées à l'hyperacidité gastrique, caractérisée en ce qu'elle comporte en combinaison un ou plusieurs antagonistes des récepteurs H2 à l'histamine et le ténatoprazole.

5 2. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que l'antagoniste des récepteurs H2 à l'histamine est choisi parmi la cimétidine, la ranitidine, la famotidine et la nizatidine.

10 3. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 et 2, caractérisée en ce que le rapport en poids du ténatoprazole à l'antagoniste des récepteurs H2 à l'histamine est compris entre 1:30 et 1:2.

15 4. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle contient entre 10 et 60 mg de ténatoprazole et entre 40 et 400 mg d'antagoniste des récepteurs H2 à l'histamine.

5. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que le ténatoprazole est sous forme de sel de potassium, de magnésium, de sodium ou de calcium.

20 6. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle est présentée sous une forme pour administration orale ou parentérale.

7. Utilisation combinée du ténatoprazole et d'au moins un antagoniste des récepteurs H2 à l'histamine pour la fabrication d'un médicament destiné au traitement des pathologies liées à l'hyperacidité gastrique.

8. Utilisation selon la revendication 7, caractérisée en ce que le médicament est destiné au traitement des ulcères gastriques et duodénaux, et des symptômes et lésions du reflux gastro-oesophagien.

**BREVET D'INVENTION****CERTIFICAT D'UTILITÉ**

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



N° 11 235 02

**DÉPARTEMENT DES BREVETS**26 bis, rue de Saint Pétersbourg  
75800 Paris Cedex 08

Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

**DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 1./2..**

(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 W / 250299

Vos références pour ce dossier (facultatif)		B1364FR	
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL		02/13/ML	
<b>TITRE DE L'INVENTION</b> (200 caractères ou espaces maximum) Composition pharmaceutique associant le ténatoprazole et un antagoniste des récepteurs H2 à l'histamine.			
<b>LE(S) DEMANDEUR(S) :</b> NEGMA GILD Avenue de l'Europe - Immeuble Strasbourg 78117 TOUSSUS LE NOBLE France MITSUBISHI PHARMA CORPORATION 2-2-6 Nihonbashi-Honcho, Chuo-Ku 103-8405 TOKYO Japon			
<b>DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) :</b> (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages).			
Nom		SCHUTZE	
Prénoms		François	
Adresse	Rue	4, rue Charles Baudelaire	
	Code postal et ville	78860	ST NOM LA BRETECHE
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom		CHARBIT	
Prénoms		Suzy	
Adresse	Rue	10, rue Floris Osmond	
	Code postal et ville	94000	CRETEIL
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom		FICHEUX	
Prénoms		Hervé	
Adresse	Rue	26bis, boulevard de Strasbourg	
	Code postal et ville	94130	NOGENT SUR MARNE
Société d'appartenance (facultatif)			
<b>DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE</b> (Nom et qualité du signataire) Jean L'HELGOUALCH CPI 92-1163 21/10/2002			

La loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites à ce formulaire.  
Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant auprès de l'INPI.



DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg  
75800 Paris Cedex 08

Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

# BREVET D'INVENTION

## CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



N° 11 235 02

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 2. / 2..

(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 W / 260899

Vos références pour ce dossier (facultatif)		B1364FR	
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL		02/13/11	
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) Composition pharmaceutique associant le ténatoprazole et un antagoniste des récepteurs H2 à l'histamine.			
LE(S) DEMANDEUR(S) : NEGMA GILD Avenue de l'Europe - Immeuble Strasbourg 78117 TOUSSUS LE NOBLE France MITSUBISHI PHARMA CORPORATION 2-2-6 Nihonbashi-Honcho, Chuo-Ku 103-8405 TOKYO Japon			
DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) : (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages).			
Nom		HOMERIN	
Prénoms		Michel	
Adresse	Rue	9, villa des Roseraies	
	Code postal et ville	91080	COURCOURONNES
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom		TACCOEN	
Prénoms		Alain	
Adresse	Rue	9, avenue de Villiers	
	Code postal et ville	78150	LE CHESNAY
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom		INABA	
Prénoms		Yoshio	
Adresse	Rue	2-2-6 Nihonbashi-Honcho, Chuo-Ku	
	Code postal et ville	103-8405 TOKYO - Japon	
Société d'appartenance (facultatif)			
DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire) Jean L'HELGOUALCH CPI 92-1163 21/10/2002			

La loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites à ce formulaire.  
Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant auprès de l'INPI.





---

---

PCT Application  
**FR0303124**

